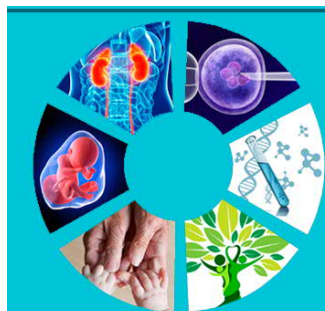




JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК УДК 618.3:616-08

Аюпова Фарид Мирзаевна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан

Солиева Умида Хабибуллаевна

Ассистент кафедры Акушерства и гинекологии №1
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан

Миродилова Фируза Бахтияровна

Кандидат медицинских наук
Кафедры дерматовенерологии
Ташкентской Медицинской Академии,
Ташкент, Узбекистан

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В КОМПЛЕКСЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

For citation: Ayupova Farida Mirzayevna, Soliyeva Umid Xabibullayevna, Mirodilova Firuza Baxtiyarovna, use of micronized progesterone in the complex of prevention and treatment of miscarriage (review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.


<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2020-1-2>
Ayupova Farida Mirzayevna

Tibbiyot fanlari doktori, professor, kafedra mudiri
1-son akusherlik va ginekologiya
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

Soliyeva Umid Xabibullayevna

1-son akusherlik va ginekologiya kafedrası assistenti
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

Mirodilova Firuza Baxtiyarovna

Tibbiyot fanlari nomzodi
Dermatovenerologiya kafedrası
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi,
Toshkent, O'zbekiston

XOMILADORLIKNI VAQTDAN OLDIN TUSHISHI PROFILAKTIKASI VA DAVOLASH KOMPLEKSIDA MIKRONIZIRLANGAN PROGESTERON QO'LLANISHI (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Ayupova Farida Mirzayevna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
Obstetrics and Gynecology No. 1
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan

Soliyeva Umida Habibullayevna

Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1
Tashkent Medical Academy,
Tashkent, Uzbekistan

Mirodilova Firuza Bakhtiyarovna

Candidate of Medical Sciences
Chairs of Dermatovenerology

USE OF MICRONIZED PROGESTERONE IN THE COMPLEX OF PREVENTION AND TREATMENT OF MISCARRIAGE
(REVIEW)

Невынашиванием беременности считается ее самопроизвольное прерывание от момента зачатия до 36 недель и 6 дней (259 дней от последней менструации). По классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют: самопроизвольный выкидыш – потеря беременности в сроке до 22 нед, преждевременные роды – в срок с 22 до 37 нед беременности с массой плода от 500 г [1].

Привычное невынашивание – это полиэтиологичное осложнение беременности и зависит от многих факторов. Одни из них могут стать причиной закладки аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития. Основные при чины потери беременности: генетические, эндокринные нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунологические механизмы и системные заболевания.

Эндокринные нарушения матери в этиологии невынашивания беременности составляют от 8 до 20%, а по данным некоторых авторов, – от 30 до 78,2% [3]. Эндокринная патология независимо от своего генеза в конечном счете реализуется структурно-функциональной недостаточностью желтого тела яичника. Недостаточность лютеиновой фазы регистрируется у 46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле [16]. Возникающее при этом состояние гипопрогестеронемии обуславливает незавершенную гравидационную трансформацию эндометрия [5], т.е. необходимое для нормальной имплантации окно рецептивности эндометрия не совпадает с окном овуляции, что морфологически проявляется недостаточным развитием пиноподий в эндометрии [16].

Инфекционный генез невынашивания беременности выявлен у 67,7% женщин, что обусловлен хроническим эндометритом и персистенцией условно-патогенных бактерий при микробиологических и морфологических исследованиях эндометрия. Персистенция микроорганизмов стимулирует привлечение в очаг хронического воспаления моноцитарных фагоцитов, естественных киллеров, Т-хелперов, синтезирующих разные цитокины. Подобное состояние эндометрия препятствует созданию локальной иммуносупрессии, необходимой в предимплантационный период [4].

Большинство исследователей приходят к выводу о тесной взаимосвязи и взаиморегуляции между эндокринной и иммунной системами на ранних этапах имплантации. При нормально протекающей беременности желтое тело, а позже плацента, вырабатывают достаточное количество прогестерона. В его присутствии активируемые лимфоциты вырабатывают прогестерон индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ). В результате иммунологических эффектов ПИБФ увеличивается активность Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2) и снижается активность Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1), происходит сдвиг в сторону преобладания противовоспалительных цитокинов 4, 6 и 10-го типов, продуцируемых Th2, и одновременное уменьшение выработки провоспалительных цитокинов Th1 (интерлейкин-2, интерферон, фактор некроза опухоли), что влечет за собой снижение активности естественных киллерных клеток. При угрозе выкидыша или преждевременных родах уровень ПИБФ значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности. При недостатке ПИБФ активность естественных киллерных клеток возрастает примерно в 4 раза [21].

Сейчас не вызывает сомнения тот факт, что применение гестагенов при привычной потере беременности патогенетически обосновано и безопасно. Выявить причину невынашивания беременности удастся лишь у 40–50% пациенток, оставшиеся 50–60% случаев мы вынуждены классифицировать как необъяснимые потери [18]. Вместе с тем установлено, что

применение прогестерона в I триместре беременности сокращает риск ранних абортс на 62% [12]. Обнаружено достоверное снижение частоты самопроизвольных абортс на фоне терапии прогестагенами по сравнению с группой плацебо или отсутствием лечения. Показаны эффективность прогестагенов для лечения угрозы прерывания беременности и отсутствие данных о возрастании частоты гестационной гипертензии или послеродовых кровотечений как неблагоприятных эффектов для матери, а также повышенной частоты врожденных аномалий у новорожденных [23].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в преодолении бесплодия путем применения вспомогательных репродуктивных технологий, неудачи имплантации и невынашивание беременности у этой группы пациенток остаются значимой проблемой. Применение прогестерона в циклах ЭКО увеличивает вероятность имплантации и снижает частоту потери беременности [9].

Этот аспект особенно важен в нынешних условиях, когда в Узбекистане законодательно разрешено применение вспомогательных репродуктивных технологий.

Преждевременные роды (ПР) – одна из важнейших медико-социальных проблем акушерской практики, перинатальной медицины и общественного здоровья в целом. ПР являются причиной 75–80% всех смертей новорожденных и неонатальной заболеваемости [10].

В последние годы отмечается снижение числа ПР в США и странах Европейского союза (ЕС). Это можно объяснить появлением в арсенале врачей лекарственных препаратов, содержащих прогестерон, влияющий на сократительную активность матки. Эффективность прогестерона для профилактики ПР была подтверждена в контролируемых клинических исследованиях, в первую очередь у пациенток с высоким риском ПР [11].

Среди этиологических факторов ПР большое значение имеет истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), как одна из главных причин прерывания беременности в сроке 22–28 нед. По данным разных авторов, частота данной патологии в популяции беременных составляет 15–20%, а среди женщин с привычным невынашиванием – 18–37% [15]. Кроме случаев с явно выраженными клиническими признаками ИЦН и данных анамнеза с указанием на наличие привычного невынашивания, особенно в поздние сроки беременности, в настоящее время возросло число беременных, которых можно отнести к группе риска по развитию данной патологии. Среди них – женщины с многоводием (на фоне хронического инфицирования), многоплодием (увеличение частоты успешного экстракорпорального оплодотворения с развитием многоплодной беременности), макросомией плода, врожденной недифференцированной дисплазией соединительной ткани с нарушением органической структуры шейки матки за счет патологии коллагена и, как следствие, снижением запирающей функции внутреннего зева [13,15].

С целью диагностики ИЦН наиболее значимыми методами являются пальпаторная оценка состояния шейки матки при вагинальном исследовании беременной (расположение, длина, консистенция, состояние наружного зева – наличие старых разрывов, степень его раскрытия) и ультразвуковая диагностика трансвагинальным доступом [19]. В дополнение к указанной методике с целью ранней диагностики у пациенток с высоким риском развития ИЦН правомочно применение ультразвукового цервикального стрессового теста: при трансвагинальном ультразвуковом исследовании в течение 15–30 с рукой умеренно надавливают на дно матки по ее оси в направлении влагалища.

Тест считается положительным при уменьшении длины шейки матки (ШМ) на ≥ 2 мм, расширении внутреннего зева ШМ до ≥ 5 мм (E.R.Guzman и соавт.). Согласно международным рекомендациям FIGO 2015 г., длина цервикального канала при трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии ≤ 35 мм свидетельствует об угрозе ПР, ≤ 25 мм – о высоком риске ПР в ближайшее время. Расширение внутреннего зева до ≥ 5 мм, особенно до 10 мм, также указывает на высокий риск ПР.

Согласно рекомендациям конгресса FIGO 2012 г. и резолюции Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека 2015 г., показано использование вагинального прогестерона для профилактики ПР при одноплодной беременности при длине шейки матки ≤ 25 мм при трансвагинальной эхографии на сроке гестации 19–24 нед.

Токोलитический эффект прогестерона известен с 1960-х гг. Прогестерон ограничивает производство стимулирующих сократительную активность простагландинов и ингибирует экспрессию генов, продуцирующих белки, связанные с сокращением в пределах миометрия [17].

Прогестерон в зависимости от концентрации может вызывать релаксирующее действие на спонтанную сократительную активность миометрия [22]. Прогестерон модулирует активность калиевых каналов, что приводит к прямому ингибированию сократительной активности. В дополнение этого эффекта на миометрий прогестерон сенситизирует ткани матки, улучшая результаты токолиза [8]. Показана большая эффективность использования прогестерона вместе с нифедипином и индометацином для предотвращения ПР [7].

Прогестерон относительно быстро метаболизируется, однако его активные метаболиты (20- α -гидроксипрогестерон и 17- α -гидроксипрогестерон) продлевают физиологическое действие гормона. В тканях головного мозга прогестерон превращается в физиологические нейростероиды – прегнанолен и аллопрегнанолен, обладающие некоторым седативным и анксиолитическим действием, что формирует охранительную доминанту психоэмоционального состояния женщины.

На поздних сроках беременности восстановленные 5 α и 5 β -метаболиты прогестерона могут значительно влиять на стабильность беременности, обеспечивать защиту против эксайтотоксичности вследствие острого гипоксического стресса, а также на восприятие боли у матери и плода (M. Hill и соавт., 2011).

Достаточная концентрация прогестерона и его рецепторов обеспечивает функционирование механизмов, участвующих в подавлении тонуса матки и ее сократительной активности. Так, прогестерон снижает синтез простагландинов в матке, а основной метаболит прогестерона – 5 α -прегнандиол, блокируя окситоциновые рецепторы, снижает чувствительность миометрия к окситоцину и простагландину F2 α , уменьшает количество α -адренорецепторов в миометрии. Происходит ингибирование α -адренорецепторов без одновременной их модификации, в результате чего экспрессия β -адренорецепторов доминирует. Это обстоятельство на фоне применения прогестерона позволяет существенно снижать дозы используемых β 2-адреномиметиков, что важно в практическом отношении, так как дает возможность избежать характерных для β 2-адреномиметиков побочных эффектов при сохранении их терапевтических преимуществ.

Не менее важно, что достаточные уровни прогестерона обеспечивают поддержание соответствующей ультраструктурной организации миометрия – предупреждается формирование в нем межклеточных щелевых соединений, через которые передаются импульсы. Тем самым затрудняется возможность генерализации сокращения отдельных мышечных волокон в сокращении всей матки в ответ на различные виды ее стимуляции.

Применение прогестерона при ИЦН имеет принципиальное значение и обусловлено двумя основными причинами: необходимостью снижения тонуса матки при укорочении ее шейки и создания благоприятных условий для формирования адекватного эпителиального слоя во влагалище за счет его

утолщения и увеличения эластичности клеток промежуточного слоя, что создает необходимую среду для существования и размножения лактобактерий [20].

В исследовании S. Chawanpaiboon (2011) беременные с угрожающими ПР получали терапию прогестероном совместно с нифедипином. Полученные данные указывают на снижение количества ПР при использовании данной схемы лечения [5].

На сегодняшний день сочетание прогестерона с другими препаратами для терапии угрожающих ПР является наиболее перспективным [6]. Эта комбинация снижает потребность в высокой концентрации β -агонистов, которые могут иметь значительные и потенциально опасные побочные эффекты.

Метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что женщины, получавшие вагинальный прогестерон для поддерживающей терапии после предотвращения ПР, достоверно реже имели рецидивы заболевания и были родоразрешены на более поздних сроках беременности по сравнению с пациентками, не получавшими поддерживающую терапию прогестероном [25].

Использование в прогестерон содержащих препаратах арахисового масла с самой высокой вязкостью (75,9 мм²/с) обеспечивает высокую биодоступность натурального прогестерона [14]. При вагинальном пути введения удается быстро создать необходимые концентрации прогестерона в тканях матки. Bullett и соавт. подробно описали механизм первичного прохождения через матку (непосредственная прямая доставка прогестерона из влагалища в матку), что объясняет преимущество таргетного действия при вагинальном применении. Это позволяет добиться максимальной эффективности прогестерона при минимальных побочных эффектах. Уникальный состав препаратов с микронизированным прогестероном способствует максимальной биодоступности прогестерона при интравагинальном введении, а эффективная концентрация поддерживается более стабильно и продолжительно.

Во второй половине 1970-х гг. было показано, что уменьшение размера частиц посредством микронизации существенно повышает биодоступность прогестерона. Препараты микронизированного прогестерона широко применяются в гинекологической практике начиная с 1980 г. Необходимо отметить, что благодаря длительному применению препаратов микронизированного прогестерона установлена их высокая эффективность и безопасность при применении по зарегистрированным показаниям, терапия хорошо переносится большинством пациенток.

Микронизация прогестерона с внесением его в липосферы увеличивает степень абсорбции и решает проблему биодоступности прогестерона.

Препараты микронизированного прогестерона хорошо изучены и с точки зрения безопасности, опыт применения прогестерона для профилактики ПР превышает 30 лет.

Ни в одном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании не установлено негативного влияния микронизированного прогестерона на неонатальную заболеваемость и смертность. Наблюдение за детьми до 2-летнего возраста не изменило выводов о безопасности прогестерона (Norman et al., 2016).

Показано, что препараты микронизированного прогестерона не оказывают негативное влияние на массу тела, жировой и углеводный обмен, коагуляционный потенциал крови и артериальное давление.

Таким образом, наличие токолитического, иммуномодулирующего, нейропротекторного действия делает оправданным применение микронизированного прогестерона при разных патогенетических вариантах невынашивания беременности:

- для поддержки лютеиновой фазы цикла до клинического подтверждения беременности, в том числе после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, донорство яйцеклеток);

• профилактики и лечения невынашивания беременности, включая привычное невынашивание, как при отсутствии объективных признаков угрозы прерывания беременности, но высоким риске невынашивания, так и при наличии клинической картины прерывания беременности.

Большое количество научных исследований, посвященных изучению влияния прогестерона на сократительную активность матки, указывают на несомненно важную роль данного препарата в борьбе с ИЦН и ПР.

Список использованной литературы

1. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. Регистр центров вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Отчет за 2004 год. Российская Ассоциация Репродукции Человека (РАРЧ). СПб., 2006.
3. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Серова О.Ф. и др. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. М., 2005.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери – резервы снижения. М.: Литтера, 2008.
5. Серов В.Н., Баранов И.И. Растворы гидроксипропилированного крахмала в акушерско-гинекологической практике // РМЖ. 2006. Т. 14, № 1. С. 21–24 [Sеров В.Н., Баранов И.И. Solutions of hydroxyethylated starch in obstetric-gynecological practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2006; 14 (1): 21–4. (in Russian)]
6. Arian I., Barut A., Hama M., Hama I.M. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest*. 2011; 72: 269–73.
7. Baumbach J., Shi S., Shi L., et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206: 254.e1–254.e5.
8. da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Obstet Gynecol*. 2003; 188: 419–24.
9. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E et al. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (6): 581–90.
10. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75–84.
11. Hassan S., Romero R., Vidyadhari D., et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 38: 18–31.
12. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane database of systematic reviews* 2008; 2: CD003511; doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub2. Review.
13. Hayes E.J., Paul D.A., Stahl G.E., et al. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 921–6.
14. Joshi J.T. A Review on Micronization Techniques. *J Pharm Sci Technol*. 2011; Vol. 3 (7): 651–81.
15. Navathe R., Berghella V. Tocolysis for acute preterm labor: where have we been, where are we now, and where are we going? *Am J Perinatol*. 2016; 33: 229–35.
16. Nikas G, Reddy N, Winston RML. Implantation correlates highly with the expression of uterine pinopodes in ovum recipients under HRT: a preliminary study. Abstract FR21, IX World Congress in Human Reproduction. Philadelphia, may 29–june 1, 1996.
17. Norwitz E.R., Robinson J.N., Challis J.R. The control of labor. *N Engl J Med*. 1999; 341: 660–6.
18. Raghupathya R, Al-Mutawaa E, Al-Azemib M et al. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol* 2009; 80 (1–2): 91–9.
19. Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19: CD004454.
20. Romero R., et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2016 [in press].
21. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006; 37: 777–87.
22. Vivat V., Cohen-Tannoudji J., Revelli J.P., et al. Progesterone transcriptionally regulates the beta 2-adrenergic receptor gene in pregnant rat myometrium. *J Biol Chem*. 1992; 267: 7975–8.
23. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA et al. Progestogen for treating threatened miscarriage (Review) 2011. *The Cochrane Library*, Issue 12.
24. Walch KT, Huber JC. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 375–89.
25. Suhag A., Saccone G., Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Obstet Gynecol*. 2015; 213: 479–87.